

ФОРУМ НА ОСТРОВЕ КОС: ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

14–17 ноября 2001 г. в Греции на острове Кос прошла Глобальная конференция по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) "Устанавливаем стадии".

Дайджест всех основных докладов представляет проф. А.А.Визель КГМУ МЗ РФ.

На родине Гиппократов собрались 1200 пульмонологов из 50 стран мира. Россия была представлена 12 делегатами из Москвы (7), Санкт-Петербурга (2), Екатеринбурга (1), Челябинска (1) и Казани (1). В качестве спонсора выступила фармацевтическая компания "Boehringer Ingelheim", хорошо известная в России своими препаратами для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы — беродуал, беротек, атровент, лазолван — и их растворами для небулайзеров.

Открыл конференцию проф. *Николас Сиафакас*, который определил ХОБЛ как заболевание, характеризующееся необратимым, прогрессирующим нарушением проходимости дыхательных путей. Согласно данным ВОЗ, в 2000 г. было зарегистрировано 2,74 млн смертей вследствие этого заболевания. В 1998 г. ХОБЛ занимала 4-е место среди причин смерти в США. Лектор отметил, что с 1965 к 1998 г. доля смертей от коронарной болезни сердца снизилась на 59%, от инсульта — на 64%, от других сердечно-сосудистых заболеваний — на 35%, тогда как от ХОБЛ возросла на 163%. В Англии частота обращений к семейным врачам по поводу ХОБЛ составляет 50 на 1000 населения. Проф. *Сиафакас* констатировал, что ХОБЛ не убивает внезапно, как инфаркт миокарда, не поражает юных и молодых людей, как бронхиальная астма, встречается часто среди людей с низким социальным статусом, преимущественно среди курящих людей, и чаще всего среди лиц 50 лет и старше, т.е. в конце "продуктивного" периода жизни.

Проф. *Питер Джеффри* (США) блестяще осветил патологическую анатомию этого заболевания. Данные бронхоскопии и трансбронхиальной биопсии, сканирующей электронной микроскопии при ХОБЛ и бронхиальной астме легли в основу изложения. Лектор отметил, что при легкой степени ХОБЛ и астмы воспаление и перестройка дыхательных путей различны, однако в период обострения заболевания приобретают сходство. При ХОБЛ в большей степени страдают мелкие дыхательные пути и паренхима легких, ведущую роль играют нейтрофилы, лейкоциты CD8 и макрофаги, а при бронхиальной астме — гиперреактивность бронхов, лейкоциты CD4 и эозинофилы.

Проф. *Лопез-Видриеро* (Великобритания) посвятила свой доклад особенностям патологии легких у женщин. Она отметила, что еще в 1846 г. *Джон Хатчинсон* отметил различия в дыхательных движениях у мужчин и женщин. Позднее было установлено, что в период созревания плода у девочек легкие созревают на 1,5 нед быстрее. Это связано с гормональными факторами, поскольку эстрогены и пролактин стимулируют созревание легких, а тестостерон замедляет этот процесс. В пренатальном периоде различий между полами нет. Известно, что у девочек легкие меньше, чем у мальчиков. У взрослых женщин специфическая резистентность дыхательных путей ниже, чем у мужчин, тогда как поток форсированного выдоха выше. Женщины способны развивать меньшее давление выдоха, а индекс Тиффно и отношение ОО/ОЕЛ у них выше в сравнении с мужчинами. Согласно результатам кожного тестирования частота атопии ниже у женщин до 25 лет, а уровень IgE ниже у женщин любого возраста (в сравнении с мужчинами). На частоту заболеваний органов дыхания у женщин влияют факторы окружающей среды и социально-экономические факторы. Так, в Голландии 21% подростков курят ежедневно,

а 50% — время от времени. Некоторый рост курения среди тинейджеров отмечен и в США. В то же время смертность от ХОБЛ среди мужчин растет незначительно, тогда как среди женщин она увеличилась почти в 3 раза. В 2001 г. в США зафиксировано 165 тыс. преждевременных смертей женщин от заболеваний, связанных с курением; 30% американок с высшим образованием курят; с 1960 г. на 600% возросла частота фатального рака легких у женщин. Все это лектор охарактеризовала как эпидемию курения среди женщин. Число курящих мужчин в США снижается, а женщин растет. В 2000 г. по курению они обогнали мужчин. При развитии ХОБЛ у женщин чаще встречается симптом одышки и реже — мокрота. В Великобритании также отмечен рост ХОБЛ преимущественно среди женщин, особенно в возрасте после 65 лет. Лектор отметила, что женщины чаще возобновляют курение, попытки бросить курить встречаются реже, периоды без курения короче. При использовании дозирующих ингаляторов их сразу верно применяют 43% мужчин и только 4% женщин. Дыхательная гимнастика в меньшей степени влияет на качество жизни женщин в сравнении с мужчинами. В заключение проф. *Лопез-Видриеро* констатировала, что курение увеличивает распространенность ХОБЛ среди женщин, учащает случаи госпитализации, увеличивает смертность.

Проф. *М.Фридман* (США) подчеркнул экономическое бремя, которое создает для общества ХОБЛ, поскольку является 4-й ведущей причиной смерти в США, а ВОЗ в 2000 г. зафиксировано 2,74 млн смертей от этой болезни. Клиническая картина этого заболевания с 1987 к 2000 г. изменилась: снизился возраст больных, достоверно возросло количество женщин и снизилось — мужчин. В 1997 г. ХОБЛ была причиной визита в офис врача в 13,4 млн случаев. Средние медицинские расходы на 1 случай ХОБЛ составили 6469 долларов США в год. Автор отметил, что наименьшее число дней пребывания в стационарах было у больных, получавших ингаляторно-бромид, а наибольшее — альбутерол (сальбутамол). Проф. *Фридман* представил результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого изучения эффективности нового антихолинергического препарата тиотропиума в дозе 18 мкг однократно в сутки в комплексном лечении больных ХОБЛ. Применение нового препарата привело к снижению продолжительности пребывания больных в стационаре на 49%, а стоимость лечения — на 1043 доллара США на 1 случай в течение года.

В настоящее время специалисты многих стран разработали национальные руководства по диагностике и лечению ХОБЛ. Проф. *И.Фукуши* (Япония) сопоставил существующие руководства. Он отметил единство в понимании и определении ХОБЛ как нозологии. Патогенез заболевания строится на обструкции мелких дыхательных путей, изменениях легочной паренхимы, развитии оксидативного стресса, воспаления, снижении антипротеиназной активности. В Японии было проведено целенаправленное изучение эпидемиологии ХОБЛ. Было отмечено, что пассивно выявлялось только 10% случаев этого заболевания. При сравнении критериев деления ХОБЛ по тяжести выявилась существенная разница. Согласно критериям Японского респираторного общества (JRS, 1999), стадия 1 характеризовалась снижением ОФВ₁ до 50% от должного, стадия 2 — 50–35% и стадия 3 — менее 35%. Амери-

канское торакальное общество (ATS, 1995) точно также приводит эти градации, а Европейское респираторное общество (ERS, 1995) — до 70%, 70–50% и менее 50% соответственно. Последние рекомендации GOLD 2001 разделяют ХОБЛ на стадию 0 (риск), стадию 1 — до 80% от должного, стадию 2 — 80–30%, в которой выделяют 2А (80–50%) и 2В (50–30%), а также 3 стадия — тяжелая — менее 30%. При сравнении рекомендаций по лечению лектор отметил, что мнения о необходимости бронхорасширяющей терапии, реабилитации и длительной оксигенотерапии совпадают, тогда как по применению теофиллинов и гормонов различаются. Проф. Фукуши сопоставил результаты крупных исследований применения ингаляционных кортикостероидов при ХОБЛ, на основании которых нельзя высказать окончательного суждения. В то же время в последнем руководстве GOLD применение системных оральных кортикостероидов не рекомендуется.

Проф. М.Рудольф продолжил тему стандартов диагностики и лечения. Он подчеркнул, что нет сомнений по таким вопросам, как роль спирометрии в постановке диагноза, важности прекращения курения, необходимости применения ингаляционных бронхолитиков, как препаратов первой линии, ограниченной эффективности ингаляционных стероидов, малой потребности в применении муколитиков. К сожалению, применение спирометрии при диагностике ХОБЛ остается недостаточным, хотя за последние 20 лет частота объективизации вентилиционной способности легких и возросла почти в 3 раза.

Такие различия связаны с разным пониманием врачей основных концепций заболевания, с разными средствами влияния на внедрение руководств.

Проф. Виллиам Бейли (США) в докладе "Руководства: от теории к практике" отметил, что ХОБЛ, также как и СПИД, входит в небольшой перечень заболеваний, смертность от которых продолжает расти. Диагноз ХОБЛ строится на наличии хронического кашля с мокротой (преимущественно в дневное время); одышки, которая нарастает при нагрузке, при инфекционном обострении и прогрессирует со временем; воздействия факторов риска, таких как курение, профессиональный контакт с пылью или раздражающими веществами, пассивное курение, постоянное приготовление пищи на газе или жидком топливе. При наличии большинства из этих признаков проведение спирометрии может быть решающим фактором в постановке диагноза. Докладчик указал на сложность внедрения в практику современных рекомендаций, поскольку это требует единства мнения среди врачей, поддержки органов управления здравоохранением, хорошего сотрудничества больных с медработниками.

Доктор Ирвин Цимент (США) представил впечатляющую презентацию "От народных средств до создателей молекул: история респираторной фармакотерапии", в которой отметил, что на греческом острове Кос зародились многие основы современной медицины, прежде всего принцип не навредить больному. В то же время древние греки с осторожностью относились к атропинсодержа-

щим растениям, которые у них имели репутацию волшебных и даже опасных. Благодаря открытию в древнем Китае бронхорасширяющих свойств кустарника ма хуанг (эфедры) в 20-е годы XX столетия человечество обрело первый оральный бронходилататор эфедрин. Появлению атропиноподобных бронхолитиков мы обязаны древним египтянам, которые хорошо знали растение *Atropa belladonna*, содержащее гиосциамин, превращающийся при экстракции в атропин. В древнем Риме использовали белладонну для приготовления ядов. Самуэль Ганеманн — отец гомеопатии рекомендовал ее в малых дозах для лечения скарлатины. В Греции впервые научились смешивать вино с белладонной и опиумом, достигая состояния, которое они называли анестезией. Позднее для хирургической анестезии стали применять комбинацию скополамина с морфином. В древней Индии атропинсодержащие растения и экстракты из них использовали при магических и религиозных церемониях. В XIX веке в Англии больным бронхиальной астмой назначали курение сигарет, содержащих *Datura stramonium*. Атропин был выделен как самостоятельное соединение в 1931 г. и вскоре он стал средством лечения астмы. Современная эра антихолинергической терапии астмы и ХОБЛ началась в 1968 г., когда в практике появился ипратропиума бромид. Создание тиотропиума становится новым шагом в этом направлении, шагом не только эффективным, но и безопасным, поскольку мы по-прежнему верны клятве Гиппократа.

Немецкий ученый Бернд Диссе посвятил свое выступление оценке тонуса бронхов и воздействию бронхолитиков при ХОБЛ. Он отметил, что просвет бронхов меняется в течение суток. Он наибольший к 16-и часам и наименьший к 4-м часам утра. При бронхиальной астме особенно сильно выражена вариация ОФВ₁. При ХОБЛ также имеются циркадные колебания, но они выражены в меньшей степени. Симпатическое влияние на тонус бронхов определяется циркулирующими в крови катехоламинами, однако только у больных бронхиальной астмой с выраженной гиперреактивностью бронхов применение бета-блокаторов приводит к бронхоспазму. Холинергический механизм оказывает влияние на тонус бронхов как в норме, так и при заболеваниях. Антихолинергические средства снижают тонус бронхов у здоровых добровольцев. При ХОБЛ длительное применение ипратропиума не только улучшало бронхиальную проходимость, но и снижало частоту обострений. Тед Витэк (США) продолжил эту тему на примере тиотропиума — антихолинергического препарата длительного действия. Он отметил растущее значение в клинике пролонгированного адrenomиметика сальметерола, адrenomиметика немедленного и пролонгированного действия формотерола. По его мнению, тиотропиум (спирива) может занять достойное место в ряду бронхолитиков длительного действия, прежде всего при ХОБЛ, когда повышена холинергическая активность. Антимускариновые средства не только расширяют бронхи, но снижают патологически повышенную гиперсекрецию, подавляют выброс медиаторов воспаления макрофагами и клетками эпителия.

Таблица

Частота назначения препаратов при лечении ХОБЛ в 2000 г. (в %)

Препараты	Англия	Франция	США	Канада	Бразилия	Япония
Отхаркивающие	7,6	24,3	7,1	9,6	15,9	52,9
Антибиотики	5,6	9,2	10,3	4,9	8,5	13,4
Системные стероиды	0	4,6	0	0	11,1	0
Ингаляционные кортикостероиды	21,7	16,2	13,3	26,4	0	0
β-Адреномиметики длительного действия	6,4	14	7,1	6,6	1,9	0
Ксантины	5,5	5,7	7,2	5,2	26,8	15,3
Антихолинергические	17,2	9,2	20,9	23,3	3,6	4,2
β-Адреномиметики короткого действия	29,6	7,5	26,8	19,5	19,9	9,7

Один из ведущих специалистов по хроническому обструктивному бронхиту и ХОБЛ проф. *Питер Барнес* выступил с блестящей обзорной лекцией по лечению этой патологии. Современный арсенал фармакотерапии ХОБЛ включает в себя новые бронхолитики, антагонисты медиаторов, ингибиторы протеаз, новые противовоспалительные средства, средства восстановления альвеол. К новым бронходилататорам он отнес сальметерол, формотерол, тиотропиум и визоан (бета-2-Д2-агонист). Он отметил, что сегодня значимым становится влияние на выработку фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-8. Борьба с оксидативным стрессом, усиливающим воспаление, протеолиз и резистентность к стероидам, также занимает существенное место. Воспалительная реакция при ХОБЛ существенно отличается от таковой при бронхиальной астме, прежде всего своей резистентностью к воздействию гормонов коры надпочечника. Антиоксиданты перспективны в лечении ХОБЛ. Преимущественно нейтрофильное воспаление может быть подавлено ингибиторами фосфодиэстеразы. Недавно появился препарат этой группы циломиласт. Выступлением проф. *Барнеса* завершился первый рабочий день.

На следующий день утреннее заседание было посвящено проблеме состояния внешнего дыхания при ХОБЛ. *Бартоломе Чели* (США) констатировал, что ключевым моментом в постановке диагноза ХОБЛ является снижение ОФВ₁. ХОБЛ мы определяем как состояние, при котором проба с бронхолитиками слабо меняет ОФВ₁, но в то же время по ОФВ₁ определяем тяжесть болезни и влияние длительной терапии. Значения ОФВ₁ тесно коррелируют с выживаемостью, с общим состоянием здоровья, частотой обострений, инвалидностью. В то же время лучше использовать мультивариантные системы оценки, включающие параметры оксигенации и качества жизни.

Тему развил *Джеймс Донохью* из университета Северной Каролины (США). Он напомнил, что положительным ответом на бронхолитик принято считать увеличение ОФВ₁ более чем на 200 мл и на 12% от исходного. Несмотря на то, что необратимость снижения ОФВ₁ при ХОБЛ считается одним из диагностических признаков, 67% больных ХОБЛ в США имеют обратимую обструкцию. Специально проведенное исследование показало, что 2/3 больных ХОБЛ имеют прирост ОФВ₁ на 15% и более после ингаляций изопротеренола. При использовании сочетания сальбутамола с атровентом частота положительных реакций еще выше. 6-месячное лечение сальметеролом привело в среднем к увеличению ОФВ₁ на 138 мл в сравнении с плацебо, а при лечении тиотропиумом — на 215 мл. ФЖЕЛ при этом возросло на 222 и 387 мл соответственно. Все это свидетельствует о наличии заметного обратимого компонента бронхиальной обструкции при ХОБЛ.

Дональд Малер (США) в сообщении, посвященном одышке, констатировал, что 79% больных ХОБЛ имели этот признак несколько дней в течение недели, 58% — ежедневно, а 48% — отделение мокроты. Он привел примеры стандартных опросников и шкалы оценки результатов, позволяющих оценивать тяжесть одышки и ее изменения во времени. При использовании стандартной шкалы *TDI* применение тиотропиума позволяло предупредить прогрессирование одышки у больных ХОБЛ, тогда как у больных, ингалировавших сальметерол и плацебо, тяжесть одышки со временем увеличивалась.

Денис О'Доннел из Королевского университета Онтарио (Канада) продолжил обсуждение одышки при ХОБЛ. Снижение тяжести одышки, по его мнению, возможно при применении бронхо-

литиков, кислорода и физической реабилитации, тренировок. Он отметил, что длительное применение антихолинергических бронхолитиков способно уменьшить выраженность одышки и улучшить параметры внешнего дыхания, повысить толерантность к физической нагрузке. На фоне лечения тиотропиумом удавалось также достичь уменьшения гиперинфляции легких, что отражалось в снижении ОО. *Хельго Магнуссен* (Германия) коснулся проблемы переносимости физических нагрузок при ХОБЛ. Из его исследования следовало, что при оценке состояния аппарата дыхания этой группы больных необходимо использовать параметры вдоха, параметры изменений вентиляции после ингаляции солевого раствора. *Ричард Касабури* (США) привел результаты исследований препарата спирива при ХОБЛ и отметил, что этот препарат в сочетании с оксигенотерапией и применением тестостерона (у мужчин) может улучшить переносимость физической нагрузки у больных тяжелой ХОБЛ.

Пол Джонс (Великобритания) остановился на вопросе о качестве жизни при ХОБЛ. Больные в 52% случаев отмечали расстройства сна, 55% затруднения при умывании, 59% — при прибирании постели, 65% — при домашней работе, 68% — при прогулке за пределами дома, 75% — при работе в саду, 79% — при подъеме по лестнице. Он подчеркнул, что термин "качество жизни" относится к индивидууму, а "жизненный статус" — к популяции. *Ричард Зу Валлак* (США) провел оценку влияния фармакотерапии на качество жизни на основании опросника *SGRQ*. Он отметил, что сальметерол и ипратропиум в равной степени эффективно улучшали качество жизни больных ХОБЛ при сравнении с плацебо. Достоверное улучшение жизненного статуса было отмечено при сочетании сальметерола с теофиллином. Монотерапия тиотропиумом была также высокоэффективна при оценке улучшения качества жизни, при этом результат был достоверно лучше, чем при использовании ипратропиума. При сравнении с сальметеролом и плацебо тиотропиум оказывался при ХОБЛ вне конкуренции. *Питер Келверли* (Великобритания) изложил результаты комплексного клинического изучения препарата "Спирива®" в клинике ХОБЛ и также констатировал преимущества этого антихолинергического бронхолитика длительного действия перед сальметеролом и плацебо.

Бартоломе Чели блестяще представил резюме проведенной конференции. Он отметил, что ее участники теперь точно знают, что Кос — это родина Гиппократ и что греки реже всего болеют ХОБЛ. Он подчеркнул важность сближения существующих национальных руководств, среди которых на первое место выходит стратегия *GOLD*, одобренная ВОЗ. В настоящее время появилась реальная надежда, что ХОБЛ можно предотвратить, а при возникновении эффективно лечить.

По окончании Глобальной конференции акад. *А.Г.Чучалин* собрал российскую делегацию и провел локальный семинар по ХОБЛ в России. Он определил стратегию отечественных пульмонологов и поставил задачи перед учеными. Лейтмотивом его выступления было максимальное сближение отечественных подходов со стратегией *GOLD* и проведение активных эпидемиологических исследований по ХОБЛ. Каждому из собравшихся он дал поручение на текущий год.

Следует ожидать, что на Национальном конгрессе пульмонологов в Москве в 2002 г. проблема ХОБЛ и ее решение на основании *GOLD* будут иметь новое звучание. На сегодня тиотропиум зарегистрирован только в одной стране — Нидерландах.